

Резніченко Н. Ю., Алдошина А. О. ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ МІКОЗІВ ШКІРИ З ВИКОРИСТАННЯМ АНТИМІКОТИКУ...

УДК 616.5-022.5-08-035.25

Оптимізація лікування мікозів шкіри з використанням антимікотичу зовнішньої дії

Резніченко Н. Ю.*, Алдошина А. О.**

*Запорізький державний медичний університет

**КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер»

Запорізької обласної ради

Актуальність вивчення мікозів шкіри зумовлена значним поширенням грибкових уражень, поліморфізмом клінічних проявів, хронічним перебігом, розвитком ускладнень. Представлено переваги використання біфоназолу як препарату зовнішньої дії. Проведена оцінка ефективності терапевтичного комплексу на підставі результатів клінічного і мікологічного досліджень. Отриманні результати свідчать, що застосування біфоназолу є дієвим і дозволяє досягти повного клініко-лабораторного одужання до 28 днів у 100 % хворих.

Ключові слова: біфоназол, грибок, лікування, мікоз шкіри, мікологічне дослідження.

Вступ. В останні роки збільшується кількість робіт, присвячених проблемі мікозів. Головні прояви цих захворювань – патологічні ураження зовнішності, що заважають хворим жити. Мікотична інфекція дає великий косметологічний дефект шкіри та її придатків, а також наявність неприємних суб'єктивних відчуттів. Це чинить негативний вплив на психоемоційний стан, викликає дискомфорт, каліцтво, соціальну ізоляцію і може сприяти появі бактеріальних захворювань. Саме тому грибкові захворювання чинять серйозний вплив на якість життя пацієнтів і вимагають активного терапевтичного втручання.

Актуальність проблеми. Мікози шкіри головним чином уражують ділянки, багаті кератином, такі як волосся, нігті та шкіра. Вони реєструються у 200-25 % населення Земної кулі. Викликані головним чином дерматофітами. Важливо відзначити, що серед дерматофітів зростають показники стійкості до протимікробних препаратів; особливо це стосується *Trichophyton rubrum*, – такого, що найбільш часто зустрічається, етіологічного агента. Гриби роду *Trichophyton rubrum* проникають у шкіру у результаті руйнування кератину, що відбувається під дією ферменту гриба кератинази. Маннани (полісахариди), що містяться у стінці збудника, здатні гальмувати імунні реакції; це робить його стійким до руйнування імунними клітинами. Деякі протеази *Trichophyton rubrum* здатні руйнувати колаген. Під впливом гриба посилюється ріст і розвиток папілома-вірусів, які викликають

утворення бородавок на долонях і підшвах. Також захворювання можуть бути викликані інтердигітальним трихофітоном (*Trichophyton interdigitale*), дріжджоподібними або пліснявими грибами. Підвищилася частота виділення змішаної грибково-бактеріальної флори при мікозах; стали більш тяжкими їх ускладнення [1-3]. Захворювання набувають поширеності й генералізованого характеру при [1, 3]:

- наявності таких супутніх захворювань, як:

- 1) ендокринні порушення (особливо цукровий діабет);
- 2) імунодефіцит;
- 3) серцево-судинна патологія;

- застосуванні хворим:

- 1) антибактеріальних препаратів;
- 2) імунодепресантів;
- 3) кортикостероїдних гормонів.

Рациональність протигрибкової терапії включає [5, 6]:

- фармакотерапевтичні принципи, до яких відносять:

- 1) обґрунтування показань до призначення антимікотичу;
- 2) вибір найактивнішого та найменш токсичного препарату;
- 3) призначення адекватних доз;
- 4) визначення тривалості курсу;

- фармакокінетичні принципи, до яких відносять:

- 1) форму випуску і спосіб призначення препарату;
- 2) швидкість всмоктування;

- 3) ступінь зв'язування з білками крові;
- 4) здатність проникати та нагромаджуватися у вогнищах інфекції;
- 5) шляхи й терміни елімінації з організму.

Виходячи із зазначеної вище інформації, потрібно приділяти велике значення пошуку антимікотиків; усі антимікотики поділяються [5, 7]:

а) за хімічною структурою – на шість груп, серед яких:

- до групи похідних азолу (імідазоли) належать:

- 1) кетоконазол;
- 2) клотримазол;
- 3) біфоназол та ін.;

- до групи тріазолів:

- 1) інтраконазол;
- 2) флуконазол та ін.;

- до групи аліламінів – тербінафін;

- до групи антибіотиків:

- 1) амфотерацин В;
- 2) амфоглюкомін;
- 3) гризеофульвін;
- 4) леворин;

- до групи морфолінів:

- 1) аморолфін;
- 2) феколатриклозан;

- до групи 8-оксихінолону – кліохінол;

б) за механізмом протигрибкової дії – на три групи, серед яких:

- до першої групи належать антимікотики, які:

1) порушують структуру і функцію клітинної стінки грибів шляхом зв'язування з ергостеролом;

2) порушують функцію клітинної мембрани (полієнові антибіотики);

3) блокують синтез ергостеролу (азолі, аліламіни);

крім того, тільки аліламіни ще й пригнічують скваленоксидазу – фермент, потрібний для розвитку грибів (фунгіцидний ефект);

- до другої групи належать антимікотики, які порушують синтез нуклеїнових кислот і поділ клітин гриба;

- до третьої групи належать антимікотики, які гальмують процеси трансмембранного обміну в клітинах грибів.

Для лікування мікотичних захворювань шкіри ми зупинили свій вибір на біфоназолі.

Біфоназол має широкий спектр фунгіцидної

та фунгістатичної дії, знижує синтез ергостеролу клітинної мембрани грибів і порушує її бар'єрні функції; він діє:

- фунгіцидно – на дерматомицети:

- 1) *Trichophyton spp.*;
- 2) *Microsporum spp.*;
- 3) *Epidermophyton spp.*;

- фунгістатично – на:

- 1) *Aspergillus ferrus*;
- 2) *Scopulariopsis brevicaulis*;
- 3) *Malassezia furfur*.

Мінімальна ефективна концентрація біфоназолу для більшості збудників – 5 нг/мл. При концентрації 3 нг/мл біфоназол пригнічує ріст швидко проліферуючого міцелію *Trichophyton mentagrophytes*. На гриби роду *Candida* надає фунгістатичний, а у концентраціях 20 нг/мл – фунгіцидний вплив. Активний відносно *Corynebacterium minutissimum* (МПК – від 0,5 до 2 мкг/мл) і грам позитивних коків, виключаючи ентерококи (МПК – 4-16 мкг/мл).

Практично не всмоктується; абсорбується при місцевій аплікації:

- 0,6-0,8 % – здоровою шкірою;

- 2-4 % – запаленою шкірою.

Глибоко проникає у шкіру, зберігаючи високі концентрації протягом тривалого часу. Через 6 годин після аплікації концентрація у шкірі досягає або перевищує мінімальну ефективну для основних грибів, що викликають дерматомикози. $T_{1/2}$ зі шкіри становить 19-32 години (залежно від її щільності у ділянці нанесення).

Мета дослідження – оцінити клінічну ефективність використання препарату біфоназолу у лікуванні хворих на мікози шкіри.

Матеріали та методи. Під наглядом знаходилось 39 пацієнтів, які були хворі на протязі трьох місяців, серед них:

- 10 дітей віком від 5 до 14 років, хворих на поверхневу трихофітію гладкої шкіри;

- 10 пацієнтів з висівкоподібним лишаєм;

- 5 хворих на руброфітію гладкої шкіри;

- троє хворих на мікроспорію гладкої шкіри.

До дослідження також було включено:

- шість пацієнтів з діагнозом пахвинна епідермофітія;

- четверо хворих на інтритригінозний кандидоз.

Демографічні дані та етіологія захворювання надані у Табл. 1.

Таблиця 1 - Демографічні дані та етіологічні чинники ураження шкіри обстежених хворих

| Показник | Кількість хворих |
|--------------------------|-------------------|
| Стать | |
| Чоловіки | 18 (46,2 %) |
| Жінки | 21 (53,8 %) |
| Вік | |
| Від 5 до 18 років | 11 (28,2 %) |
| Від 19 до 55 років | 13 (33,3 %) |
| Від 56 до 70 років | 15 (38,5 %) |
| Етіологія | |
| <i>Malassezia furfur</i> | 12 (30,8 %) |
| <i>Candida albicans</i> | 8 (20,5 %) |
| <i>E. floccosum</i> | 6 (15,4 %) |
| <i>T. mentagrophytes</i> | 6 (15,4 %) |
| <i>T. rubrum</i> | 3 (7,7 %) |
| <i>M. canis</i> | 3 (7,7 %) |
| <i>T. tonsurans</i> | 1 (2,6 %) |
| УСЬОГО | 39 (100 %) |

Виключення для обстеження були:

- вік до 5 років і старше 70 років;
- вагітність; лактація;
- використання антимікотичних препаратів системної дії менш, ніж за 1 місяць до початку дослідження;
- застосування протигрибкових препаратів зовнішньої дії менш, ніж за 2 тижні до початку дослідження;
- підвищена чутливість до компонентів біфоназолу.

З хворими були обговоренні можливі побічні ефекти застосування біфоназолу. Пояснювали, що рекомендовано застосовувати препарат 1 раз на добу після гігієнічної обробки пошкоджених ділянок шкіри й бажано увечері перед сном. Усім хворим, які брали участь у цьому дослідженні, було проведено комплексне обстеження, що включало:

- клінічний аналіз крові та сечі;
- біохімічні дослідження крові.

Також вони були обстежені через 7, 14, 28 діб і через 3 місяці від початку лікування.

Для підтвердження ефективності біфоназолу щодо елімінації збудників різних грибкових інфекцій було проведено клінічне і мікологічне дослідження:

- мікологічне дослідження полягало у визначенні чутливості *in vitro* на культурах, виділених від хворих; при цьому затримка росту грибів:

- 1) у зоні 25 мм розцінювалась як висока чутливість;
- 2) у зоні 15 мм – як достатня чутливість;

3) у зоні менш, ніж 15 мм, – як низька чутливість або відсутність чутливості.

- клінічне дослідження полягло у:

1) визначенні терапевтичної ефективності біфоназолу;

2) проведенні мікроскопічного та культурального дослідження для підтвердження збудників.

Результати дослідження та їх обговорення.

За допомогою мікологічного дослідження була визначена чутливість грибів до біфоназолу в умовах *in vitro*; були виявлені такі діаметри затримки росту культур:

- *Trichophyton mentagrophytes* – 28 мм;
- *Trichophyton rubrum* – 35 мм;
- *Epidermophyton floccosum* – 26 мм;
- *Microsporum canis* – 30 мм;
- *Candida albicans* – 32 мм.

Клінічна оцінка методу включала в себе оцінку скарг, динаміку об'єктивних проявів захворювання. Аналіз результатів демонструє:

- гарну переносимість біфоназолу;
- відсутність алергічних, токсичних впливів на організм.

Також хворі відмітили швидке всмоктування препарату при нанесенні його на шкіру й відсутність сальності.

Діти, хворі на трихофітію гладкої шкірі, на початку лікування мали вогнища, які були:

- локалізовані переважно на відкритих ділянках шкіри: обличчі, шиї, передпліччі, тулубі;
- чітко відмежовані від здорової шкіри, маючи дві добре помітні зони:

1) периферичну, у вигляді валика рожевого кольору, що підноситься, покритого дрібними везикулами і точковими серозними корочками;

2) центральну, в якій зазначається висівкоподібному лущення; при цьому суб'єктивні відчуття відсутні, загальний стан не порушено

Діагноз трихофітії встановлено на підставі:

- клінічної картини;
- результатів мікроскопічного та культурального досліджень;
- епідеміологічного обстеження.

Після проведеного курсу лікування біфоназолом у 10 хворих на трихофітію гладкої шкіри повний регрес висипань спостерігався на 14 день

від початку терапії. У однієї дитини лікування було подовжене до 28 днів, після чого було констатовано клінічну та лабораторну відсутність мікозу.

У 80 % хворих на висівковий лишай була відмічена класична клінічна картина захворювання, яка проявлялась у наявності великої кількості світло-коричневих плям, що розташовувались дифузно або зливались між собою з вираженим висівкоподібним лущенням на поверхні шкіри. Висипання розташовувались на спині, плечах, передній поверхні грудної клітини та на животі. У 20 % хворих, окрім вищезазначених проявів, була ще уражена волосиста частина голови, без порушення структури волосся. Діагноз був підтверджений шляхом мікроскопії лусочок та культурального дослідження. На момент звернення проба Бальзера була позитивною. Через 7 днів від початку використання біфоназолу у 87 % було відмічено зменшення лущення шкіри, висипання стали блідно-рожевими, покращилось загальне самопочуття. Через 28 днів від початку лікування в усіх пацієнтів не було ознак мікотичної інфекції шкіри; проба Бальзера була негативною; при мікроскопії гриби не виявлялись.

Під час звернення п'яти хворих на руброфітію гладкої шкіри, що увійшли до даного дослідження, спостерігалась еритематозно-сквамозна її форма з локалізацією патологічних вогнищ на шкірі тулуба та кінцівок, де переважно відзначались рожеві або рожево-червоні плями округлих обрисів, з синюшним відтінком, чітко відмежовані від здорової шкіри. Вони незначно інфільтровані, поверхня їх вкрита дрібними лусочками, а по периферії відзначається переривчастий фестончастий валик, що складається з дрібних папул, пухирців і корочок, схильних до злиття. Завдяки проведеному лікуванню біфоназолом, було зафіксовано повне клініко-лабораторне одужання:

- у трьох хворих – на 14 день;
- у двох хворих – на 28 день.

З мікроспорією гладкої шкіри звернулися троє хворих, які мали еритематозно-сквамозні вогнища ураження, округлої форми, з чіткими піднятими краями і тенденцією до периферичної росту. По краю вогнищ відзначається інфільтрований валик, що складається з бульбашок, вузликів, корок. У центрі осередків ураження – бліде забарвлення, сплюснення, незначне лущення на поверхні. Вже через 7 днів від початку вико-

ристання біфоназолу еритема у вогнищах ураження значно зменшилась, лущення шкіри не спостерігалось. До 14 дня лікування висипання повністю регресували в усіх хворих.

Шість пацієнтів з діагнозом: пахвинна епідермофітія, які були включені до дослідження, мали ураження шкіри в області стегново-пахових складок, де відзначались переважно великі, овальної форми вогнища гіперемії, везикуляції, мацерації з підйнятим краєм; також відзначався неінтенсивний свербіж. Після початку лікування біфоназолом суб'єктивні відчуття почали припинятися на 7 добу; відзначено повне одужання пацієнтів на 28 день від початку лікування, підтверджене за допомогою клініко-лабораторного обстеження.

Хворі на інтертригінозний кандидоз при включенні до дослідження мали класичне ураження пахово-стегнових складок, аксилярних областей і шкіри під молочними залозами з наявністю великих ерозій з бордюром із білуватого мацерованого епідермісу по периферії, що супроводжувались вираженим свербіжем. У процесі зовнішнього лікування біфоназолом у середньому на 7 добу відзначалось припинення свербіжу та ексудативних явищ, зменшення інтенсивності еритеми. Повне клініко-лабораторне одужання спостерігалось у всіх пацієнтів до 14 дня терапії.

Резюмуючи вищесказане, можна стверджувати, що препарат біфоназол добре переноситься хворими, не викликає алергічних та токсичних явищ, зручний у використанні (достатньо одного застосування на добу). Встановлено повне клініко-лабораторне одужання до 28 дня лікування у 100 % випадків. Високу ефективність біфоназолу доведено як в умовах *in vitro*, так і за результатами проведення клінічних випробувань у хворих на різні мікотичні ураження шкіри.

Висновки. Біфоназол є високоефективним препаратом у лікуванні різних клінічних форм мікотичних захворювань. Його можна застосовувати у дерматологічній практиці як засіб для зовнішнього використання. Термін використання залежить від елімінації збудника і настання клінічної ремісії. Фармакокінетичні властивості, такі як форма випуску, сприяють практичному застосуванню препарату, і мінімальна системна абсорбція дозволяє максимально уникнути побічних явищ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дюдюн А. Д., Гладышев В. В., Нагорный В. В. Оптимизация методологии биофармацевтических исследований при разработке технологии мягких лекарственных форм для терапии дерматомикозов. Дерматовенерология, косметология, сексопатология. 2002. № 1-2. С. 13 – 16.
2. Іваніщева І. А., Свирид С. Г. Етіологія, патогенез та клінічний перебіг мікозу стоп в осіб юнацького та молодого зрілого віку. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2013. № 4 (51). С. 25 – 30.
3. Резніченко Н. Ю. Вплив недостатнього вживання овочів і фруктів на стан шкіри та загальний стан здоров'я чоловіків. Запорозький медичинський журнал. 2015. № 1 (88). С. 83 – 86.
4. Резніченко Н. Ю., Резніченко Ю. Г., Резніченко Г. І., Пашенко І. В. Вітамінопрофілактика та вітамінотерапія мешканців промислових центрів. К.: ТОВ «Людопринт Україна», 2013. 108 с.
5. Коган Б. Г., Верба Є. А. Сучасний погляд на проблему оніхомікозу. Аналіз ринку місцевих протигрибкових засобів. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2017. № 3 (66). С. 47 – 53.
6. Міхеев А. О. Перспективи застосування рослинних олій як протигрибкових засобів. Запорозький медичинський журнал. 2017. Т. 19, № 2 (101). С. 221 – 226.
7. Власенко І. О., Дуллах А., Давтян Л. Л. Вивчення асортименту лікарських засобів для місцевого лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом. Фармацевтичний журнал. 2013. № 6. С. 15 – 20.

Оптимизация лечения микозов кожи с использованием антимикотика наружного действия

Резніченко Н. Ю., Алдошина А. А.

Запорозький державний медичинський університет

КУ «Запорозький обласний кожно-венерологічний клінічний диспансер» ЗОС

Актуальность изучения микозов кожи обусловлена значительным распространением грибковых поражений, полиморфизмом клинических проявлений, хроническим течением, развитием осложнений. Представлены преимущества использования бифоназола как препарата наружного действия. Проведена оценка эффективности терапевтического комплекса на основании результатов клинического и микологического исследований. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение бифоназола является действенным и позволяет достигнуть полного клинико-лабораторного выздоровления до 28 дней у 100 % больных.

Ключевые слова: бифоназол, грибы, лечение, микоз кожи, микологическое исследование,

Optimization of the skin mycoses treatment applying antimycotics for external use

Reznichenko N. Yu., Aldoshina A. O.

Zaporizhya State Medical University

"Zaporizhya Regional Skin and Venereal Clinical Hospital" of Zaporizhya Regional Council CI

The relevance of studying the skin mycoses is conditioned on the significant spread of fungal affections, polymorphism of the clinical manifestations, chronic course and development of complications. The advantages of using bifonazole as an external drug are presented. The effectiveness of the therapeutic complex is evaluated based on the results of clinical and mycological examinations. The results obtained indicate that the use of bifonazole is effective and allows achieving the complete clinical and laboratory recovery up to 28 days in 100 % of the patients.

Keywords: bifonazole, fungi, mycological examination, skin mycosis, treatment.

Резніченко Наталія Юрьевна – доктор медичинських наук, професор кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини ФПО Запорозького державного медичинського університету.

Алдошина Анастасія Олеговна – лікар-дерматовенеролог КУ «Запорозький обласний кожно-венерологічний клінічний диспансер» Запорозького обласного совета.

n.reznichenkog@gmail.com